

A nyelv ritka, benignus, ectomesenchymalis chondromyxoid tumora

Mészáros Bence dr.¹ ■ Vasas Béla dr.² ■ Paczona Róbert dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged

Az ectomesenchymalis chondromyxoid tumor a szájüreg igen ritka benignus lágyrész-daganata, napjainkig mindösszesen 93 esetet közöltek a nemzetközi szakirodalomban. Klinikailag csaknem kizárólag a nyelv hát elülső harmadában alakul ki, lassan növekvő, változatos nagyságú, fájdalomtalan, tömött, submucosus csomó formájában jelentkezik. A tumort szövetszinten myxoid/chondromyxoid stromában hálózatos szerkezetbe rendeződött, kerek, poligonális vagy orsó alakú sejtek építik fel. Habár a megjelenés nagyban hasonlít a bőr és a lágyrészek myoepitheliomájára, a hisztogenezis máig nem tisztázott, azonban egy újabban megjelent, nagy esetszámot tartalmazó közlemény *RREB1-MKL2* génfúziót igazolt az esetek 90%-ában, ami a daganat önálló entitását bizonyíthatja. A pontos szövettani diagnózis felállítását az immunhisztokémiai vizsgálatok biztosítják. Közleményünkben egy 62 éves férfi betegünk esetét mutatjuk be, aki a nyelvcsúcsán észlelt egy 3 cm nagyságú, fájdalomtalan, lassan növekvő csomót. A tervezett műtéti beavatkozáson nem jelent meg, csak 4 évvel később jelentkezett ismét, ekkorra a sebészeti kezelésbe már beleegyezett. A daganat eltávolítását követően 24 hónappal panaszmentes, lokális recidíva nem észlelhető. Orv Hetil. 2019; 160(33): 1319–1323.

Kulcsszavak: nyelv, daganat, immunhisztokémia

Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue, a rare and benign lesion

Ectomesenchymal chondromyxoid tumor is a rare benign intraoral soft tissue neoplasm. Till date, 93 cases have been reported in literature. Clinically, it presents as a slowly growing, painless, firm, submucosal swelling mainly occurring on the anterior two thirds of the dorsum of the tongue. Histopathologically, the tumor is characterized by a well circumscribed, lobular proliferation of round, polygonal, or fusiform cells in a net-like pattern in a myxoid to chondromyxoid background. Although it shows a morphological resemblance to myoepitheliomas of soft tissue and skin, the exact histogenesis remains unclear; a recent publication of a large series has demonstrated recurrent *RREB1-MKL2* gene fusions in 90% of the cases, suggesting the possibility of a new entity. The diagnosis is largely supported by immunohistochemical investigations. Here, we present a new case of ECT occurring in a 62-year-old male who presented with a leading complaint of slowly growing painless mass arising from the anterior part of the tongue measuring about 3 cm. This lesion was diagnosed 4 years before recent admittance, but the patient did not undergo the scheduled surgical intervention and was lost to follow-up. As the tumor was still persisting and moderately enlarging, he came back to our clinic. Finally, the mass was completely resected; after 24 month of follow-up, he is doing well, with no signs of recurrence.

Keywords: tongue, neoplasm, immunohistochemistry

Mészáros B, Vasas B, Paczona R. [Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue, a rare and benign lesion]. Orv Hetil. 2019; 160(33): 1319–1323.

(Beérkezett: 2019. február 19.; elfogadva: 2019. március 23.)

Rövidítések

CK5 = citokeratin-5; CKAE1/AE3 = széles spektrumú citokeratin; EMCMT = ectomesenchymalis chondromyxoid tumor; GFAP = (glial fibrillary acidic protein) gliális fibrilláris savas fehérje; RNS = ribonukleinsav; SMA = (smooth muscle actin) simaizomaktin; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az ectomesenchymalis chondromyxoid tumor (EMCMT) igen ritka, benignus lágyrész-tumor, amelyet új önálló klinikai entitásként először 1995-ben *Smith és mtsai* írtak le [1]. A tumor elsődleges lokalizációja szinte kizárólag a nyelvtest elülső harmadának dorsalis felszíne [2], de dokumentáltak a nyelv hátsó részén, a nyelvgyökön [2–6] és a szájpadláson észlelt elváltozást is [7–9]. A daganat klinikailag submucosusan elhelyezkedő, lassú növekedésű, rugalmas tapintatú, fájdalomatlan, elődomborodó, esetenként sessilis szövetszaporulat formájában manifesztálódik [2]. A pontos diagnózis a klinikai jellegzetességek, a fénymikroszkópos kép és az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján állítható fel [10]. A nemzetközi szakirodalomban eddig mindösszesen 93 esetet publikáltak [3, 8, 11–14]; jelen közleményünkben – ismereteink szerint hazánkban elsőként – egy újabb esetről számolunk be.

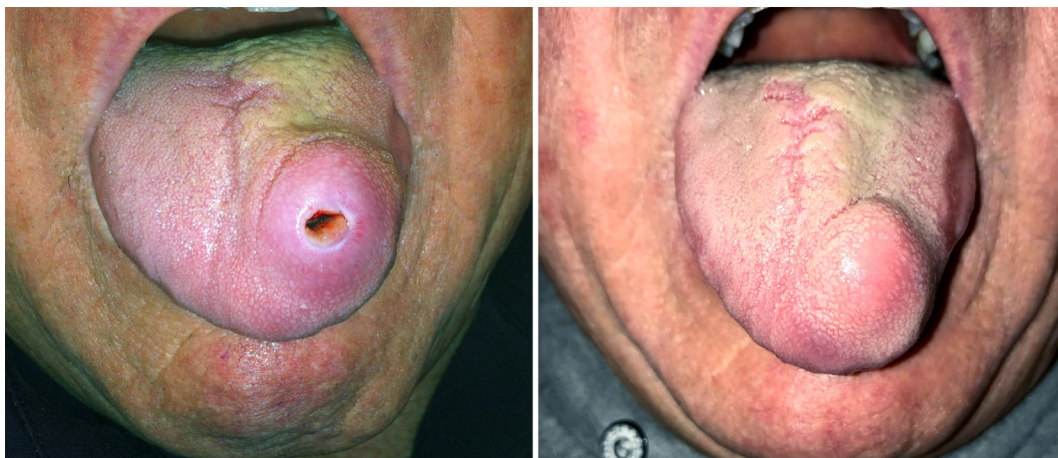
Esetismertetés

Egy 62 éves férfi betegünket hónapok óta fennálló, fájdalomatlan, dominálón bal oldali nyelvcsúcsduzzanat miatt, szövettani mintavételt követően utalták ambulanciánkra egyetemünk egyik társ klinikájáról. Elmondása szerint az elváltozás megjelenése előtt a nyelvét sem fizikai, sem kémiai trauma nem érte. Fájdalmat nem említett, az elváltozás lényegesen nem zavarta sem az étkezésben, sem a beszédben. Anamnéziséből kiemelendő a gyógyszeresen kezelt, polyneuropathiával szövődött 2-es típusú diabetes mellitus, hypertonia, ischaemiás szívbe-

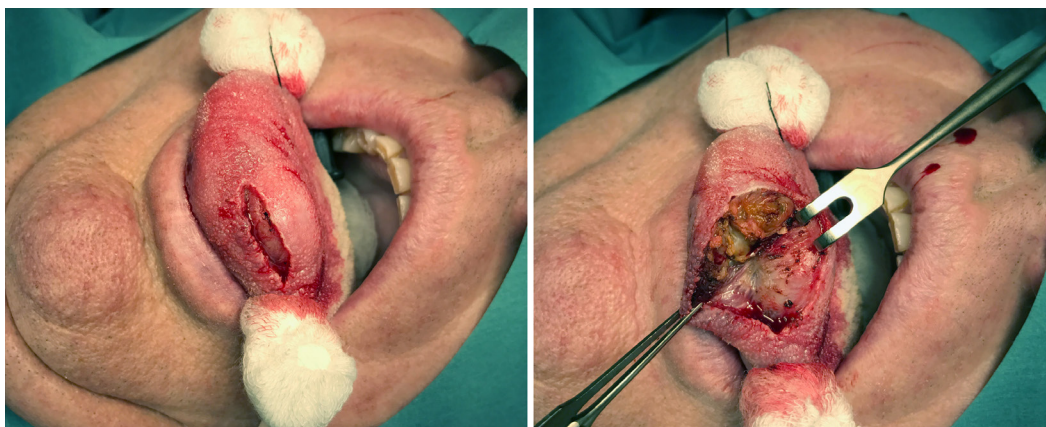
tegség, idült bronchitis, polyglobulia, dyslipidaemia. A dohányzást negálta, alkoholt alkalmasszerűen fogyasztott. Fizikális vizsgálat során a nyelvcsúcs bal oldalán egy ép nyálkahártyával fedett, submucosusan elhelyezkedő, lebenyezett, összességében mintegy 3 cm átmérőjű rugalmas terimét tapintottunk. Az elváltozás középső részén, a korábbi 'punch' biopsziának megfelelően, szövődménymentesen gyógyuló, heges területet észleltünk (1. ábra). A nyelv érző- és motoros beidegzési zavarát nem tapasztaltuk, a nyakon fizikális vizsgálattal kórosan megnagyobbodott nyirokcsomót nem észleltünk. Az időközben elkészült szövettani eredmény (rupturált mucocèle) birtokában az elváltozás műtéti eltávolítását javasoltuk. A hisztológiai és a klinikai kép alapján további kiegészítő képalkotó vizsgálatokat nem tartottunk szükségesnek. Betegünk sem a felajánlott műtéti időpontban, sem további ambuláns vizsgálaton nem jelent meg.

A beteg első klinikai észlelését követően mintegy 4 évvel később jelentkezett újra klinikánkon. Korábban ismertett panaszai nem változtak, az elváltozás minimális növekedését észlelte. A műtétől való elzárkózását a szövettani mintavétel során átélt erős fájdalomtól való félelmével, míg az elmaradt ellenőrző vizsgálatot állapotának stabil voltával és csekély tüneteivel magyarázta (1. ábra). Az ismételt mintavételt határozottan elutasította, amelyet – tekintettel a klinikailag benignus folyamatra utaló jellegzetességekre – magunk sem tartottunk elengedhetetlennek. A kezelési terv többszörös átbeszélését és egy, a beteg által kért műtéti időpont ismételt halasztását követően a daganatot végül intratrachealis narkózisban távolítottuk el (2. ábra).

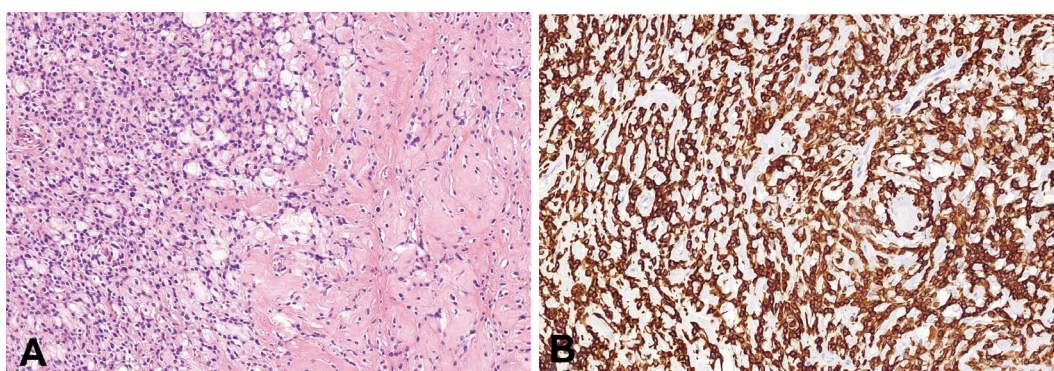
A műtét során a nyálkahártya megnyitását követően jól láthatóvá vált két, egymással szorosan összetapadó kerekded képlet, melyeket a környező nyelvizomzattal együtt *in toto* eltávolítottunk, majd a sebet direkt módon, két rétegben zártuk. A beteget zavartalan posztoperatív szakot követően a műtét másnapján bocsátottuk otthonába.



1. ábra | Nyelvtesti, submucosus terime, középső részén a korábbi 'punch' biopszia gyógyuló hege (bal oldal), 4 év után továbbra is fennálló, minimális mértékben növekedett submucosus daganat (jobb oldal)



2. ábra | A daganat műtéti eltávolításának lépései



3. ábra | A daganat mikroszkópos képe. (A) A monomorf tumorsejtek hálózatos struktúrákat képeznek, sejtűs (bal oldal) és sejtszegény (jobb oldal) területek váltakoznak; a stroma myxoid és chondromyxoid jellegű, néhol a daganat gócosan porcszövetre emlékeztet (HE, 200×). (B) Immunhisztokémiai vizsgálattal a daganatra jellegzetes erős, diffúz cytoplasmaticus GFAP-expresszió mutatkozik (GFAP, 200×)



4. ábra | 3 hónapos posztoperatív állapot

A műtéti preparátum makroszkópos patológiai vizsgálata eltérésmentes nyálkahártya alatt két, egyenként $12 \times 8 \times 8$ mm, illetve $12 \times 11 \times 14$ mm átmérőjű, jól körülírt, lobulált idegen szövetet észlelt. Mikroszkóposan a nyelvizomzatban elhelyezkedő, kötőszövetes sövények által tagolt, éles határu, tok nélküli, a felszíni ép laphám-mal nem kapcsolódó daganatszövet igazolódott. A daganatsejtek többnyire egyformák, kerek, ovoidak, polygonálisak vagy megnyúltak, gyér, eosinophil cytoplasmájúak voltak, a sejtmagok sötétan ábrázolódtak, a mag-

vacska nem volt feltűnő. A stroma többnyire laza, myxoid volt, ebben a tumorsejtek összefüggő hálózatos struktúrákat és keskeny kötegeket képeztek, néhol jellegzetes arteficiális hasadékképződés mutatkozott. A sejtűsabb területek chondromyxoid mátrixot tartalmazó sejtszegény, nodularis területekkel keveredtek, amelyek nemritkán porcszövetre emlékeztettek. Ennek alapállományában, lacunaszerű struktúrákban egyesével helyezkedtek el a daganatsejtek, osztódó sejthalakok nem látszódtak.

Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a daganat a diffúz, erős (3+) GFAP-pozitivitás mellett csaknem diffúz, 2+ intenzitású S-100-pozitív volt (3. ábra). SMA esetében 1–3+ erősségű pozitivitás volt detektálható a tumorsejtek 50–60%-ában, míg a p63, a kalponin, a CKA1/AE3, a CK5 és a CD34 negatív eredményt adott.

A látott kép, valamint az immunhisztokémiai vizsgálatok EMCMT-t igazoltak, melynek eltávolítása teljesen történt. Betegünk az utánkötési idő alatt (24 hónap) tünetmentes, recidívára utaló klinikai jelet nem észleltünk (4. ábra).

Megbeszélés

Az EMCMT-t elsőként *Smith és mtsai* írták le, a tumor elnevezése a jellegzetes szövettani megjelenésre és a hisztogenezisben feltételezett differenciálatlan ectomesenchymalis összejtre reflektál [1, 3, 8]. A daganatot a jelenlegi WHO szövettani klasszifikáció önálló entitásként kezeli [15], számos szerző azonban a lágyszövetek myoepitheliomájának altípusaként vagy szájüregi variánsaként sorolja be. Habár a két entitás a morfológiát és az immunfenotípust tekintve átfedést mutat, általában elkülöníthetők egymástól [1–4, 10, 16–18]. Az EMCMT típusosan a nyelvtest elülső harmadán manifesztálódik, a nyelvgyöki és az extralingualis formák extrém ritkák. A daganat szinte bármely életkorban előfordulhat (7–78 év); az átlagéletkor 40 év körüli, a nemek közötti megoszlás egyenlő [3, 8, 15].

Az EMCMT vezető tünete a nyelvcsúcson megjelenő fájdalommentes szövetszaporulat, azonban leírtak már nyelvgyöki [2–4, 8, 10, 11, 19] és palatinalis [7–9] lokalizációt is. Makroszkóposan a daganat általában ép nyálkahártyával borított, sima felszínű, submucosus vagy intramuscularis, változatos nagyságú (3–50 mm), átlagosan közel 1,5 cm átmérőjű terime formájában észlelhető, egyszerű szájüregi vizsgálattal jól vizualizálható. A panaszok fennállásának ideje – a lokalizációtól függően – szintén változatos, a pár hetes korai észleléstől kezdve az akár 10 éve fennálló esetekre is találhatunk példát. Az elváltozások általában a kialakulásukat követően 2,5 évvel kerülnek definitív ellátásra, ezt a késlekedést részben a daganatok fájdalommentessége és lassú növekedése is magyarázhatja [3, 8].

Mivel a daganatok szinte kizárólag a nyelvtest elülső harmadára lokalizálódnak, és sebészileg könnyen eltávolíthatók, a szerzők döntő többsége képalkotó vizsgálatok segítségével nélkül végezte el a diagnosztikus és egyben terápiás kimetszést; ilyen vizsgálatok csak néhány esetben, főként nyelvgyöki elhelyezkedés esetén történtek [2–6, 10, 11].

Az EMCMT diagnózisa a hagyományos fénymikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálatokon alapul [1, 2, 19, 20]. Szövetileg jól körülírt, de tokkal nem határolt lobulált daganatról van szó, amely chondromyxoid alapállományból és ovális, orsó alakú, valamint poligonális sejtekből épül fel [8, 11]. Ezek eosinophil vagy am-

phophil cytoplasmájúak, a citológiai atípiá általában enyhe, esetenként elszórtan megnagyobbodott, pleiomorf magok, többmagvú sejtek és nukleáris pszeudoinklúziók előfordulhatnak. A növekedés jellegzetesen hálózatos, illetve trabecularis, ritkán microcysticus-cysticus, fészkés vagy sejtűsebb köteges mintázatú. Mirigylumenképzés vagy plasmocytoid megjelenés nem jellemző. A mitózisok ritkák, elhalások csak kivételesen észlelhetők [14, 15]. A legtöbb EMCMT immunreaktív GFAP-, S-100-protein-, CD57- és vimentinellenes antitestekkel, az esetek felében SMA-pozitivitás is kimutatható [8]. A széles spektrumú citokeratin, az EMA és a dezmin expressziója változatos, a p63, a miogenin és a kalponin myoepithel markerek, valamint a CD34 általában negatívak. A fénymikroszkópos kép és az immunfenotípus átfedést mutat a nyálmirigyek és a lágyszövetek myoepitheliomájával [14, 15, 21].

A daganat pontos hisztogenezise mindmáig nem ismert. Korábban néhány szerző a daganat myoepithelialis megjelenése miatt kisnyálmirigy-eredetet feltételezett, ennek azonban ellentmond az a tény, hogy a nyelv hátulján – ahol a daganat a leggyakrabban előfordul – nincsenek nyálmirigyek [8, 11, 22]. A jelenleg leginkább elfogadott teória szerint a daganat a nyelv állományában az ébrényi korból visszamaradt, ganglionléc-eredetű pluripotens ectomesenchymalis összejtekből alakul ki [1, 4, 10, 23]. A molekuláris patogenezis tisztázásában mérföldkő a *Dickson és mtsai* által nemrégiben publikált, 21 esetet elemző tanulmány, amelyben a szerzők *RREB1-MKL2* fúziós gént és annak termékeit mutatták ki ezen daganatok 90%-ában [14]. Az *MKL2*-gén a miokardinszerű protein-2 fehérjét kódolja, amely fiziológiásan a sima- és a harántcsíkolt izomszövet, valamint az idegszövet differenciációjában játszik szerepet [14]. A vizsgálat során egy daganatban *EWSR1-CREM* fúzió igazolódott, míg egy másik esetében RNS-szekvenálással fúziós termék nem volt kimutatható. Az *EWSR1*-gén-átrendeződés szerepét korábban *Argyris és mtsai* is vizsgálták, ők 11 EMCMT közül csupán csak 3-ban mutattak ki *EWSR1*-gén-átrendeződést [24], míg *Laco és mtsai* az általuk vizsgált 2 tumor egyikében sem igazolták ezt az eltérést [21]. Ezzel szemben a lágyszövetek myoepithelialis daganataiban az esetek 45%-ában kimutatható valamilyen *EWSR1*-gén-átrendeződés [25]. A jelenlegi legnagyobb esetszámú tanulmány alapján elmondható [14], hogy a molekulárisan megvizsgált EMCMT-ok csaknem mindegyike *RREB1-MKL2* fúzióval jellemezhető, mely a daganat önálló entitását bizonyíthatja. A kis százalékban detektálható *EWSR1*-gén-átrendeződések pontos patogenetikai szerepe és esetleges diagnosztikus jelentősége további kutatásra és tisztázásra szorul.

Differenciáldiagnosztikai szempontból az EMCMT-t el kell különítenünk a szájüreg egyéb benignus elváltozásaitól, úgymint a pleiomorf adenomától, a myoepitheliomától, a mucokéltől, a fibromától, a neurofibromától, a focalis oralis mucinosistól, továbbá a kis nyálmirigyekből

kiinduló vagy laphám eredetű rosszindulatú tumoroktól [2, 8, 11, 16, 19, 22, 26].

Az eddig publikált esetek alapján egyértelmű, hogy a kezelésben kizárólag a sebészi eltávolításnak van szerepe, a kimetszést követően a direkt zárás elegendő, lebenyes rekonstrukcióra nincs szükség [3, 8].

Az EMCMT benignus daganat, prognózisa egyértelműen kiváló, lokális kiújulás ennek ellenére – csekély számban ugyan, de – előfordul [1, 23].

Esetünk – irodalmi ritkasága mellett – az invazív beavatkozások előtti gondos érzéstelenítés elvégzésének fontosságára is felhívja a figyelmet. Egy fájdalmas beavatkozás kellemetlen élménye évekre eltántoríthatja a beteget a további orvosi ellátás igénybevételétől, ami egy benignus laesio esetén valószínűleg csak csekély, de egy malignus folyamatnál akár súlyosabb következményhez, akár tartós egészségromláshoz vezethet.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó munka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. B.: A cikk megírása. V. B.: A daganat szövettani vizsgálata, a közlemény erre vonatkozó részének megírása. P. R.: Az eset szakmai felügyelete, a műtét elvégzése, a közlemény átdolgozása. A cikk végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Smith BC, Ellis GL, Meis-Kindblom JM, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue. Nineteen cases of a new clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 519–530.
- [2] Aldojain A, Jaradat J, Summersgill K, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a series of seven cases and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2015; 9: 315–322.
- [3] Kato MG, Erkul E, Brewer KS, et al. Clinical features of ectomesenchymal chondromyxoid tumors: a systematic review of the literature. *Oral Oncol.* 2017; 67: 192–197.
- [4] Cardin MJ, Fiset PO, Zeitouni AG, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumour of the posterior tongue. *Head Neck Pathol.* 2014; 8: 329–333.
- [5] Woo VL, Angiero F, Fantasia JE. Myoepithelioma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 99: 581–589.
- [6] Seo SH, Shin DH, Kang HJ, et al. Reticulated myxoid tumor of the tongue: 2 cases supporting an expanded clinical and immunophenotypic spectrum of ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue. *Am J Dermatopathol.* 2010; 32: 660–664.
- [7] Nigam S, Dhingra KK, Gulati A. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the hard palate – a case report. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35: 126–128.
- [8] Truschnegg A, Acham S, Kqiku L, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a comprehensive updated review of the literature and case report. *Int J Oral Sci.* 2018; 10: 4.
- [9] Gouvêa AF, Díaz KP, Léon JE, et al. Nodular lesion in the anterior hard palate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114: 154–159.
- [10] Yoshioka Y, Ogawa I, Tsunematsu T, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue: insights on histogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115: 233–240.
- [11] Sato M, Harada H, Nagata C, et al. A case of ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2018; 30: 134–137.
- [12] AlZamel HA, AlBader A, Nawaz Bhat I. Ectomesenchymal chondromyxoid neoplasm. An unusual presentation. A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017; 41: 162–164.
- [13] Almeida LY, Domingue MH, Domingue PR, et al. Immune cell infiltration in ectomesenchymal chondromyxoid tumor: an immunohistochemical study. *Oral Oncol.* 2018; 81: 112–115.
- [14] Dickson BC, Antonescu CR, Argyris PP, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a neoplasm characterized by recurrent *RREB1-MKL2* fusions. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42: 1297–1305.
- [15] El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, et al. (eds.) WHO classification of head and neck tumors. 4th edn. IARC, Lyon, 2017.
- [16] Clossmann JJ, Eliot CA, Foss RD. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: report of a case with description of histologic and immunohistochemical findings. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71: 545–549.
- [17] Nikitakis NG, Argyris P, Sklavounou A, et al. Oral myoepithelioma of soft tissue origin: report of a new case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110: e48–e51.
- [18] Pak MG, Kim KB, Shin N, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor in the anterior tongue: case report of a unique tumor. *J Pathol Transl Med.* 2012; 46: 192–196.
- [19] Kannan R, Damm DD, White DK, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82: 417–422.
- [20] Tajima S, Koda K. A case of a CD56-expressing ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue: potential diagnostic usefulness of commonly available CD56 over CD57. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8: 3328–3333.
- [21] Laco J, Mottl R, Höbling W, et al. Cyclin D1 expression in ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the anterior tongue. *Int J Surg Pathol.* 2016; 24: 586–594.
- [22] Allen CM. The ectomesenchymal chondromyxoid tumor: a review. *Oral Dis.* 2008; 14: 390–395.
- [23] Portnof JE, Friedman JM, Reich R, et al. Oral ectomesenchymal chondromyxoid tumor: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108: e20–e24.
- [24] Argyris PP, Bilodeau EA, Yancoskie AE, et al. A subset of ectomesenchymal chondromyxoid tumours of the tongue show *EWSR1* rearrangements and are genetically linked to soft tissue myoepithelial neoplasms: a study of 11 cases. *Histopathology* 2016; 69: 607–613.
- [25] Jo VY, Fletcher CD. Myoepithelial neoplasms of soft tissue: an updated review of the clinicopathologic, immunophenotypic, and genetic features. *Head Neck Pathol.* 2015; 9: 32–38.
- [26] Leeky M, Narayan T, Shenoy S, et al. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor: review of literature and a report of a rare case. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011; 15: 74–79.

(Mészáros Bence dr.,
Szeged, Kálvária sgt. 57., 6725
e-mail: dr.bence.mesaros@gmail.com)